

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АМИДОВ 3-АМИНО-4,6-ДИАРИЛТИЕНО[2,3-*b*]ПИРИДИН- 2-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ С НИНГИДРИНОМ

© 2020 г. В. В. Доценко^{a,b,*}, В. С. Муравьев^{a,c}, Д. Ю. Лукина^a, В. Д. Стрелков^a,
Н. А. Аксенов^b, И. В. Аксенова^b, Г. Д. Крапивин^d, Л. В. Дядюченко^c

^a Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская 149, Краснодар, 350040 Россия

^b Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, 355009 Россия

^c Всероссийский научно-исследовательский институт биологической защиты растений, Краснодар, 350039 Россия

^d Кубанский государственный технологический университет, Краснодар, 350072 Россия

*e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

Поступило в Редакцию 16 февраля 2020 г.

После доработки 16 февраля 2020 г.

Принято к печати 23 февраля 2020 г.

Взаимодействием N-замещенных амидов 3-амино-4,6-диарилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбонových кислот с нингидрином в присутствии каталитических количеств серной кислоты получены 1'-спиро[инден-2,2'-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин]-1,3,4'(3'*H*)-трионы. Строение ряда ключевых соединений изучено с привлечением методов 2D ЯМР спектроскопии, проведен расчет параметров биодоступности полученных соединений *in silico*. В условиях лабораторного эксперимента выявлено умеренное антидотное действие в отношении гербицида 2,4-Д для одного соединения.

Ключевые слова: тиено[2,3-*b*]пиридины, реакция Торпа–Циглера, нингидрин, гетероциклизация, антидоты гербицида 2,4-Д

DOI: 10.31857/S0044460X20060049

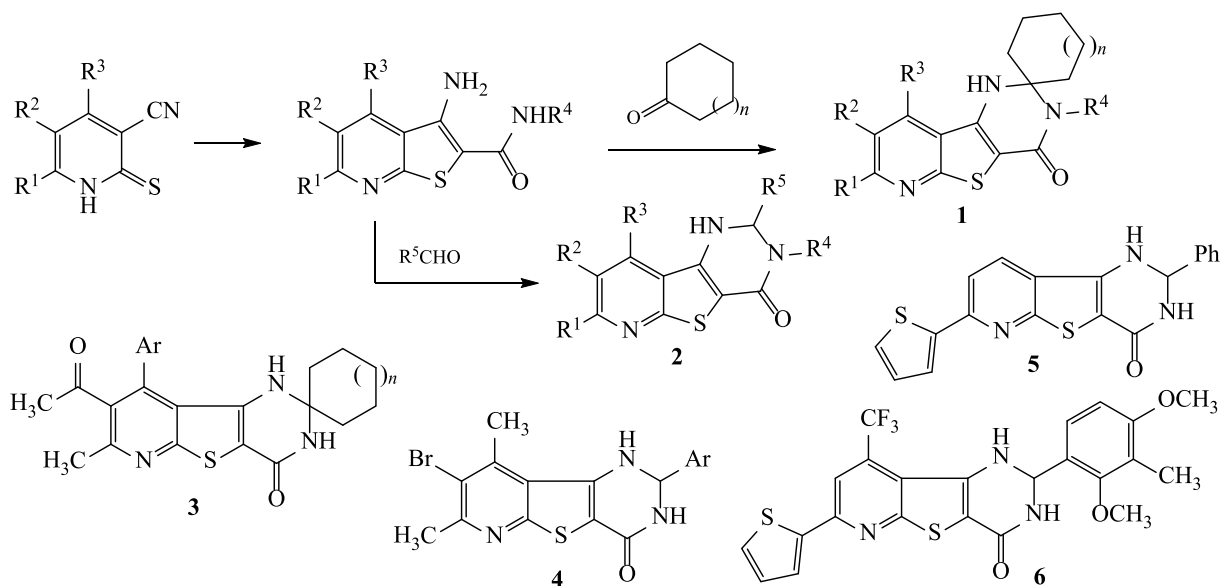
Соединения со структурным фрагментом тиено[2,3-*b*]пиридина являются объектом постоянного внимания исследователей (см. обзорные работы [1–7]) благодаря широкому спектру биологической активности. С другой стороны, 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридины, получаемые по реакции Торпа–Циглера из 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов [8–12], имеют практически неисчерпаемые возможности для трансформаций в различные полициклические системы. Последние, в свою очередь, также представляют интерес как перспективные вещества-кандидаты для биоскрининга [2–4].

Из литературных данных известно, что амиды 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбонových кислот легко вступают в реакцию с карбонильными соединениями – альдегидами [13–27] или циклическими кетонами [15–17, 22, 26, 28–34] в кипящей АсОН или толуоле в присутствии каталитических количеств кислот с образованием производных

пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидина **1**, **2** (схема 1). Трициклические соединения такого типа обнаруживают различные виды биологической активности. Так, соединения **3** [15] обладают антибактериальным действием; соединения **4** являются ингибиторами рtm-1 киназ с антираковым действием [24, 25], а пиридоотиенопиримидины **5** и **6** ингибируют глюконеогенез и перспективны для лечения и терапии сахарного диабета второго типа [35].

Пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидины также представляют интерес для агрохимии. Так, ряд соединений **2** обладает антидотной активностью в отношении гербицида 2,4-Д [36] и росторегулирующим действием [37]. Продолжая исследования в области синтеза производных тиено[2,3-*b*]пиридина [38–48] и изучения потенциала их использования в агрохимической практике [49, 50], нами исследовано поведение ряда амидов 3-ами-

Схема 1.



нотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновых кислот в реакциях с нингидрином в качестве крайне реакционноспособного карбонильного соединения (обзорные работы по химии нингидрина см. [51, 52]). Ранее соединения тиено[2,3-*b*]пиридинового

ряда в реакцию с нингидрином не вносились [1–4, 52]. В то же время удалось обнаружить единичные примеры реакций антраниламидов и родственных соединений с нингидрином, причем результат взаимодействия существенным образом зависит

Схема 2.

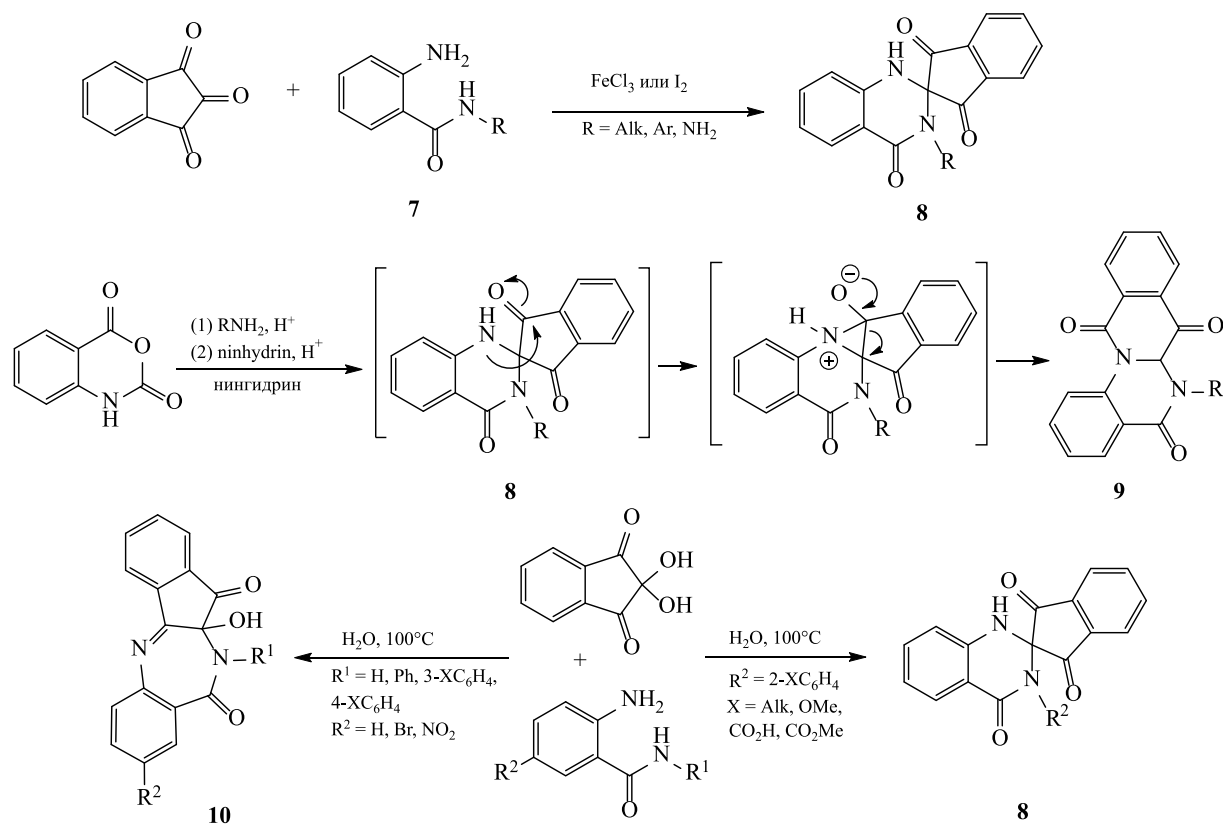


Таблица 1. Основные наблюдаемые корреляции в спектрах 2D ЯМР HSQC и HMBC ^1H – ^{13}C 3-амино-4-(4-метоксифенил)-*N*-(*o*-толил)-6-фенилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамида **116**^a

δ_{H} , м. д.	δ_{C} , м. д.	
	^1H – ^{13}C HSQC	^1H – ^{13}C HMBC
2.22 с (3H, ArCH ₃)	17.9* (ArCH ₃)	130.2* (C ³ , 2-MeC ₆ H ₄ NH), 134.1 (C ² , 2-MeC ₆ H ₄ NH), 136.3 (C ¹ , 2-MeC ₆ H ₄ NH)
3.85 с (3H, MeO)	55.3* (MeO)	159.9 (C ⁴ , 4-MeOC ₆ H ₄)
6.02 с (2H, NH ₂)	–	98.0 (C ²), 121.1 (C ^{3a})
7.14 д (2H, H ³ , H ⁵ , 4-MeOC ₆ H ₄)	114.2* (C ³ , C ⁵ , 4-MeOC ₆ H ₄)	114.2* (C ³ , C ⁵ , 4-MeOC ₆ H ₄), 128.9* (C ² , C ⁶ , 4-MeOC ₆ H ₄), 159.9 (C ⁴ , 4-MeOC ₆ H ₄)
7.15–7.22 м (2H, H ⁴ , H ⁵ , 2-MeC ₆ H ₄ NH)	125.9*, 126.0* (C ⁴ , C ⁵ , 2-MeC ₆ H ₄ NH)	127.0* (C ⁶ , 2-MeC ₆ H ₄ NH), 130.2* (C ³ , 2-MeC ₆ H ₄ NH), 134.1 (C ² , 2-MeC ₆ H ₄ NH), 136.3 (C ¹ , 2-MeC ₆ H ₄ NH)
7.25 д. д (1H, H ³ , 2-MeC ₆ H ₄ NH)	130.2* (C ³ , 2-MeC ₆ H ₄ NH)	17.9* (ArCH ₃), 125.9* (C ^{4/5} , 2-MeC ₆ H ₄ NH), 126.0* (C ^{5/4} , 2-MeC ₆ H ₄ NH), 136.3 (C ¹ , 2-MeC ₆ H ₄ NH)
7.29 д. д (1H, H ⁶ , 2-MeC ₆ H ₄ NH)	127.0* (C ⁶ , 2-MeC ₆ H ₄ NH)	134.1 (C ² , 2-MeC ₆ H ₄ NH), 125.9* (C ^{4/5} , 2-MeC ₆ H ₄ NH), 126.0* (C ^{5/4} , 2-MeC ₆ H ₄ NH)
7.49–7.55 м (5H, H ² , H ⁶ , 4-MeOC ₆ H ₄ + H ³ –H ⁵ , Ph)	128.9* (C ² , C ⁶ , 4-MeOC ₆ H ₄), 129.8* (C ⁴ , Ph), 130.1* (C ³ , C ⁵ , Ph)	114.2* (C ³ , C ⁵ , 4-MeOC ₆ H ₄), 127.1* (C ² , C ⁶ , Ph), 128.5 (C ¹ , 4-MeOC ₆ H ₄), 130.1* (C ³ , C ⁵ , Ph), 137.5 (C ¹ , Ph), 147.5 (C ⁴), 159.9 (C ⁴ , 4-MeOC ₆ H ₄)
7.75 с (1H, H ⁵)	118.5* (C ⁵)	121.1 (C ^{3a}), 128.5 (C ¹ , 4-MeOC ₆ H ₄), 137.5 (C ¹ , Ph), 147.5 (C ⁴), 155.7 (C ⁶)
8.22 д. д (2H, H ² , H ⁶ , Ph)	127.1* (C ² , C ⁶ , Ph)	127.1* (C ² , C ⁶ , Ph), 129.8* (C ⁴ , Ph), 130.1* (C ³ , C ⁵ , Ph), 155.7 (C ⁶)
9.25 с (CONH)	–	127.0* (C ⁶ , 2-MeC ₆ H ₄ NH), 134.1 (C ² , 2-MeC ₆ H ₄ NH), 163.8 (CONH)

^a Здесь и далее звездочкой обозначены сигналы атомов углерода, находящиеся в противофазе в спектре ЯМР ^{13}C DEPTQ (CH, CH₃).

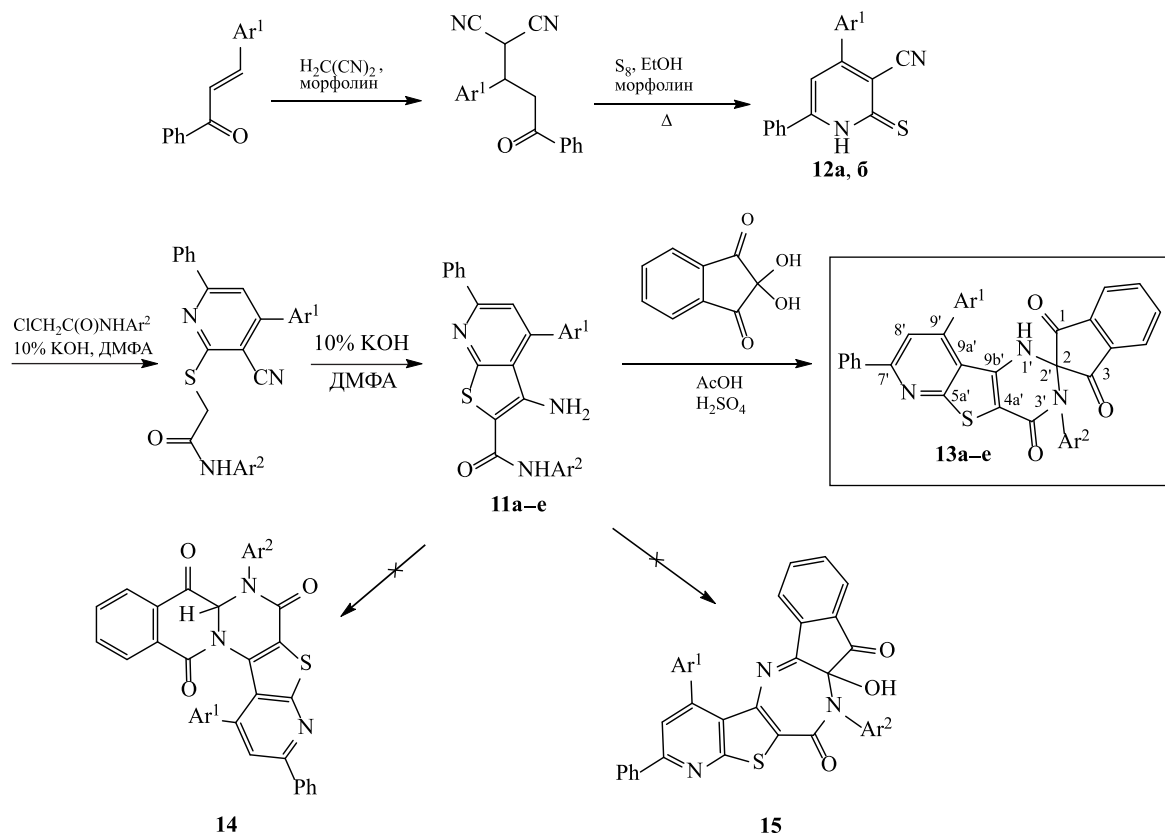
от условий и строения субстрата (схема 2). Так, *орто*-аминобензамиды **7** реагируют с нингидрином под действием каталитических количеств кислот Льюиса (FeCl₃, CuBr, CuI) [53], иода в кипящем спирте [54] или в ионных жидкостях [55] с образованием ожидаемых спиропроизводных хи-назолина **8**. Однако, по другим данным, в условиях гетерогенного кислотного катализа (Fe₃O₄/SiO₂-Propyl-Pip-SO₃H в PEG-400 [56] или наночастицы ZnO на пептидном нановолокне [57]), либо при обработке HCl в кипящем диоксане [58] последовательная реакция изотопов ангидрида, первичного амина и нингидрина протекает более глубоко, и ведет к продуктам дальнейшей трансформации спирохинозолиновых интермедиатов **8** – изохино[2,3-*a*]хинозолин-5,7,12-трионам **9** – с выходами 60–92%. Наконец, как было показано в работе [59], строение продуктов некатализируемой реакции антралиамидов с нингидрином в кипящей воде зависит от строения заместителя при амидном атоме азота: в случае *орто*-замещенных анили-

дов образуются хинозолины **8**, тогда как в случае наличия других заместителей образуются 11а-гидрокси-11,11а-дигидробензо[*e*]индено[2,1-*b*][1,4]-дiazепин-10,12-дионы **10**.

Целью настоящей работы являлось выявление условий и направления взаимодействия нингидрина со структурными аналогами антралиамидов – 3-амино-4,6-диарилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидами, а также исследование возможной биологической активности продуктов.

Исходные 3-амино-4,6-диарилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамиды **11а–е** были получены взаимодействием 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов **12а** и **12б** с *N*-замещенными α -хлорацетаниламидами с последующей циклизацией промежуточных продуктов *S*-алкилирования по Торпу–Циглеру (схема 3). Тионы **12** были получены известным способом из соответствующего халкона, малонитрила и серы [60–62]. Соединения **11** ранее не были описаны в литературе, поэтому в деталях охарактеризованы нами спектрально, в том числе

Схема 3.



$\text{Ar}^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**12a**), $4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ (**12b**); $\text{Ar}^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2 = \text{Ph}$ (**11a**), $2\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (**11b**), $2\text{-Me-5-ClC}_6\text{H}_3$ (**11c**), $2\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**11d**), $2\text{-Br-4-NO}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**11e**); $\text{Ar}^1 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2 = 2\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (**11f**).

и с привлечением методов двумерной спектроскопии ЯМР (табл. 1, 2).

Установлено, что тиенопиридины **11a-e** не вступают в реакцию с нингидрином в кипящей AcOH или в присутствии HCl в кипящем диоксане. Однако реакция легко протекает при непродолжительном нагревании в ледяной AcOH в присутствии каталитических количеств концентрированной H_2SO_4 . Строение продуктов реакции изучено с привлечением методов спектроскопии ЯМР ^{13}C DEPTQ, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^1H COSY, NOESY (табл. 3, 4). Установлено, что продуктам реакции однозначно соответствует структура 1'-спиро[инден-2,2'-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин]-1,3,4'(3'*H*)-трионов **13a-e**. Возможные альтернативные структуры **14** и **15** по результатам детального сравнительного анализа спектров ЯМР продуктов реакции и соединений,

описанных в работах [53–59], были исключены из рассмотрения.

Следует отметить, что в работах [56–58], на наш взгляд, не представлены достаточно убедительные доказательства строения соединений **9**. Так, в указанных работах отсутствует детальное обсуждение структурных особенностей соединений **9**, нет данных РСА или 2D ЯМР спектроскопии, описания спектров лишены детализации и частично некорректны, а представленные в сопроводительных материалах копии спектров ЯМР ^1H и ^{13}C не могут быть однозначно отнесены к заявленным структурам.

В спектрах ЯМР ^{13}C полученных нами соединений обнаруживается сигнал при 76.9–77.1 м. д., что соотносится с данными работы [58] (74.0–77.3 м. д. для предполагаемого сигнала метинового углерода C^{6a}H в структуре **9**). Однако, по ре-

Таблица 2. Основные наблюдаемые корреляции в спектрах 2D ЯМР COSY и NOESY ^1H – ^1H 3-амино-4-(4-метоксифенил)-*N*-(*o*-толил)-6-фенилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамида **116**

δ_{H} , м. д.	δ_{H_2} , м. д.	
	^1H – ^1H COSY	^1H – ^1H NOESY
2.22 с (3H, ArCH ₃)	–	7.25 д. д (1H, H ³ , 2-MeC ₆ H ₄ NH) 9.25 с (CONH)
3.85 с (3H, MeO)	–	7.14 д (2H, H ³ , H ⁵ , 4-MeOC ₆ H ₄) 9.25 с (CONH)
6.02 с (2H, NH ₂)	–	3.85 с (3H, MeO), 7.49–7.55 м (5H, H ² , H ⁶ , 4-MeOC ₆ H ₄ + H ³ –H ⁵ , Ph)
7.14 д (2H, H ³ , H ⁵ , 4-MeOC ₆ H ₄)	7.49–7.55 м (5H, H ² , H ⁶ , 4-MeOC ₆ H ₄ + H ³ –H ⁵ , Ph)	7.25 д. д (1H, H ³ , 2-MeC ₆ H ₄ NH), 7.29 д. д (1H, H ⁶ , 2-MeC ₆ H ₄ NH)
7.15–7.22 м (2H, H ⁴ , H ⁵ , 2-MeC ₆ H ₄ NH)	7.25 д. д (1H, H ³ , 2-MeC ₆ H ₄ NH), 7.29 д. д (1H, H ⁶ , 2-MeC ₆ H ₄ NH)	2.22 с (3H, ArCH ₃), 7.15–7.22 м (2H, H ⁴ , H ⁵ , 2-MeC ₆ H ₄ NH)
7.25 д. д (1H, H ³ , 2-MeC ₆ H ₄ NH)	7.15–7.22 м (2H, H ⁴ , H ⁵ , 2-MeC ₆ H ₄ NH)	7.15–7.22 м (2H, H ⁴ , H ⁵ , 2-MeC ₆ H ₄ NH), 9.25 с (CONH)
7.29 д. д (1H, H ⁶ , 2-MeC ₆ H ₄ NH)	7.15–7.22 м (2H, H ⁴ , H ⁵ , 2-MeC ₆ H ₄ NH)	6.02 с (2H, NH ₂), 7.14 д (2H, H ³ , H ⁵ , 4-MeOC ₆ H ₄), 7.75 с (1H, H ⁵)
7.49–7.55 м (5H, H ² , H ⁶ , 4-MeOC ₆ H ₄ + H ³ –H ⁵ , Ph)	7.14 д (2H, H ³ , H ⁵ , 4-MeOC ₆ H ₄), 8.22 д. д (2H, H ² , H ⁶ , Ph)	8.22 д. д (2H, H ² , H ⁶ , Ph)
7.75 с (1H, H ⁵)	–	8.22 д. д (2H, H ² , H ⁶ , Ph)
8.22 д. д (2H, H ² , H ⁶ , Ph)	7.49–7.55 м (5H, H ² , H ⁶ , 4-MeOC ₆ H ₄ + H ³ –H ⁵ , Ph)	7.49–7.55 м (5H, H ² , H ⁶ , 4-MeOC ₆ H ₄ + H ³ –H ⁵ , Ph), 7.75 с (1H, H ⁵)
9.25 с (CONH)	–	2.22 с (3H, ArCH ₃), 6.02 с (2H, NH ₂) 7.29 д. д (1H, H ⁶ , 2-MeC ₆ H ₄ NH)

результатам DEPTQ-эксперимента, сигнал при 76.9–77.1 м. д. следует однозначно отнести к четвертичному атому углерода, что исключает структуру **14**. Полученные значения химических сдвигов также хорошо коррелируют с приведенными в работах [53, 55] данными о положении сигналов спироуглеродных атомов в спектрах ЯМР ^{13}C спирохиназолинов **8** (68.7–74.2 м. д.).

В спектре ЯМР ^1H соединения **13a** обнаруживается высокосимметричная картина AA'BB'-системы четырех ароматических протонов индан-1,3-дионового фрагмента (7.89–8.00 м. д.). В спектре ЯМР ^{13}C соединения **13a** имеются сигналы двух углеродов карбонильных групп – амидной при 162.6 м. д. и кетонной при 192.80 м. д. Однако спектры остальных производных тиенопиридина **136–e** демонстрируют некоторые отличия. Так, в спектрах ЯМР ^1H соединений **136–e** ароматические протоны индан-1,3-дионового фрагмента образуют несимметричный набор из трех явно выраженных мультиплетов, а в спектрах ЯМР ^{13}C DEPTQ обнаруживаются три сигнала карбонильных атомов углерода: двух атомов углеродов кетогрупп (189.8–190.9 и 191.0–193.0 м. д.) и

амидного атома углерода (162.4–162.7 м. д.). Такая спектральная картина не соответствует структурам **14** и **15**, но хорошо соотносится со спектрами спирохиназолинов **8**, приведенными в работе Дэви и соавторов [59]. По нашему мнению, несимметричный характер сигналов индан-1,3-дионового фрагмента в спектрах соединений **136–e** обусловлен невалентными контактами между частью атомов индандионового фрагмента и *орто*-заместителями фрагмента C(O)N–Ar. В спектрах ЯМР ^1H соединений **13** наблюдается уширенный синглет протонов NH при 6.70–7.07 м. д. Данный сигнал в спектрах ЯМР ^1H – ^{13}C HMBC соединения **136** (табл. 3, 4) дает корреляционные кросс-пики через 2–3 связи как на сигналах ядер ^{13}C 1,3-индандионового фрагмента [76.9–77.1 (C^{2'}_{спиро}), 190.7–190.9 и 192.9–193.0 (кетогруппы)], так и на сигналах ядер ^{13}C тиенопиридинового ядра [108.7–110.1 (C^{4a'}), 120.5 (C^{9a'})]. Это также позволяет однозначно исключить из рассмотрения структуры **14** и **15**. Наличие в ИК спектрах полученных соединений полос поглощения, соответствующих валентным колебаниям связи N–H (3193–3356 см^{–1}), двух кетонных (1752–1755 и 1713–1722 см^{–1}) и одной

Таблица 3. Основные наблюдаемые корреляции в спектрах 2D ЯМР ^1H – ^{13}C HSQC и HMBC 9'-(4-метоксифенил)-3'-(*o*-толил)-7'-фенил-1'*H*-спиро[инден-2,2'-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин]-1,3,4'(3'*H*)-триона **13б**

δ_{H} , м.д.	δ_{C} , м.д.	
	^1H – ^{13}C HSQC	^1H – ^{13}C HMBC
2.23 с (2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$)	18.0* (MeAr)	130.8* (C^3 , 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 136.0 (C^1 , 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 138.2 (C^2 , 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$)
3.63 с (3H, MeO)	55.1* (MeO)	159.8 (C^4 , 4-MeOC $_6\text{H}_4$)
6.58 д (1H, H^6 , 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$)	127.7* (C^6 , 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$)	128.5* (C^4 , 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 136.0 (C^1 , 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 138.2 (C^2 , 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$)
6.64 д (2H, H^3 , H^5 , 4-MeOC $_6\text{H}_4$)	113.1* (C^3 , C^5 , 4-MeOC $_6\text{H}_4$)	113.1* (C^3 , C^5 , 4-MeOC $_6\text{H}_4$), 127.9 (C^1 , 4-MeOC $_6\text{H}_4$), 159.8 (C^4 , 4-MeOC $_6\text{H}_4$)
6.71 с (1H, NH)	–	76.9 ($\text{C}^{2'}$ спиро), 110.1 ($\text{C}^{4a'}$), 190.9 ($\text{C}=\text{O}_{\text{кетон}}$), 193.0 ($\text{C}=\text{O}_{\text{кетон}}$)
6.89–6.93 м (1H, H^5 , 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$)	126.5* (C^5 , 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$)	130.8* (C^3 , 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 136.0 (C^1 , 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$)
7.10–7.13 м (1H, H^4 , 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$)	128.5* (C^4 , 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$)	126.5* (C^5 , 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 127.7* (C^6 , 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 138.2 (C^2 , 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$)
7.21 д (1H, H^3 , 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$)	130.8* (C^3 , 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$)	18.0* (MeAr), 126.5* (C^5 , 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 136.0 (C^1 , 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$)
7.41 д (2H, H^2 , H^6 , 4-MeOC $_6\text{H}_4$)	131.1* (C^2 , C^6 , 4-MeOC $_6\text{H}_4$)	131.1* (C^2 , C^6 , 4-MeOC $_6\text{H}_4$), 147.7 (C^{9a}), 159.8 (C^4 , 4-MeOC $_6\text{H}_4$)
7.50–7.55 м (3H, H^3 – H^5 , Ph)	128.9* (C^3 , C^5 , Ph), 129.9* (C^4 , Ph)	127.3* (C^2 , C^6 , Ph), 128.9* (C^3 , C^5 , Ph), 129.9* (C^4 , Ph), 137.5 (C^1 , Ph)
7.78 д (1H, H-Ar)	123.8* (CH-Ar)	137.9* (CH, Ar), 139.5 (C, Ar), 190.9 ($\text{C}=\text{O}_{\text{кетон}}$)
7.86 с (1H, H^{8b})	118.6* (C^{8b})	120.8* ($\text{C}^{9a'}$), 127.9 (C^1 , 4-MeOC $_6\text{H}_4$), 137.5 (C^1 , Ph), 142.3 ($\text{C}^{9b'}$), 155.9 (C^7)
7.97–8.00 м (1H, H-Ar)	137.2* (CH, Ar)	124.7* (CH, Ar), 139.5 (C, Ar)
8.10–8.11 м (2H, H-Ar)	124.7* (CH, Ar), 137.9* (CH, Ar)	123.8* (CH, Ar), 124.7* (CH, Ar), 137.2* (CH, Ar), 138.7 (C, Ar), 139.5 (C, Ar), 193.0 ($\text{C}=\text{O}_{\text{кетон}}$)
8.25 д. д (2H, H^2 , H^6 , Ph)	127.3* (C^2 , C^6 , Ph)	127.3* (C^2 , C^6 , Ph), 128.9* (C^3 , C^5 , Ph), 129.9* (C^4 , Ph), 155.9 (C^7)

амидной (1657–1666 cm^{-1}) карбонильных групп подтверждает структуру соединений **13**.

Синтезированные соединения были изучены нами в качестве антидотов гербицида 2,4-Д (2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты) и регуляторов роста растений. Установлено, что из ряда испытанных соединений только тиенопиримидин **13г** обладает умеренной антидотной активностью (табл. 5). При этом соединение **13г** не проявляет сколь-либо заметного росторегулирующего действия.

Нами также был проведен расчет параметров биодоступности для соединений **13а–е** *in silico*. Первичный анализ структур на соответствие правилу пяти К. Липински [$c\text{Log}P \leq 5.0$, молекулярная масса (MW) ≤ 500 , $\text{TPSA} \leq 140 \text{ \AA}^2$, число акцепторов водородных связей ≤ 10 , доноров ≤ 5] [63–65] сделан с использованием расчетного сервиса OSIRIS Property Explorer [66]. Были оценены

параметры $c\text{Log}P$ [вычисленный логарифм коэффициента распределения между *n*-октанолом и водой $\log(c_{\text{octanol}}/c_{\text{water}})$], растворимости ($\log S$), площади топологической полярной поверхности (Topological Polar Surface Area, TPSA), токсикологических параметров – рисков побочных эффектов (мутагенные, онкогенные, репродуктивные эффекты), сходства с известными лекарственными препаратами (drug-likeness), а также общей оценки фармакологического потенциала соединения (drug score). Полученные расчетные данные представлены в табл. 6, и в целом говорят о малой перспективности соединений с точки зрения биоскрининга (значение параметра drug score не выше 0.11). Во всех случаях $c\text{Log}P \gg 5.0$, значение показателей $\log S$ и молекулярной массы всех соединений **13а–е** также не соответствуют критериям пероральной биодоступности. Как показывает расчет, соединения **13а–е** имеют достаточно

Таблица 4. Основные наблюдаемые корреляции в спектрах 2D ЯМР ^1H - ^1H COSY и NOESY 9'-(4-метоксифенил)-3'-(*o*-толил)-7'-фенил-1'*H*-спиро[инден-2,2'-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин]-1,3,4'(3'*H*)-триона **13б**

δ_{H} , м. д.	δ_{H_2} , м. д.	
	^1H - ^1H COSY	^1H - ^1H NOESY
2.23 с (2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$)	—	7.21 д (1H, H^3 , 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$)
3.63 с (3H, MeO)	—	6.64 д (2H, H^3 , H^5 , 4-MeOC $_6\text{H}_4$)
6.58 д (1H, H^6 , 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$)	6.89–6.93 м (1H, H^5 , 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$)	6.89–6.93 м (1H, H^5 , 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$)
6.64 д (2H, H^3 , H^5 , 4-MeOC $_6\text{H}_4$)	7.41 д (2H, H^2 , H^6 , 4-MeOC $_6\text{H}_4$)	3.63 с (3H, MeO), 7.41 д (2H, H^2 , H^6 , 4-MeOC $_6\text{H}_4$)
6.71 с (1H, NH)	—	—
6.89–6.93 м (1H, H^5 , 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$)	6.58 д (1H, H^6 , 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 7.10–7.13 м (1H, H^4 , 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$)	6.58 д (1H, H^6 , 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 7.10–7.13 м (1H, H^4 , 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$)
7.10–7.13 м (1H, H^4 , 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$)	6.89–6.93 м (1H, H^5 , 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 7.21 д (1H, H^3 , 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$)	6.89–6.93 м (1H, H^5 , 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 7.21 д (1H, H^3 , 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$)
7.21 д (1H, H^3 , 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$)	7.10–7.13 м (1H, H^4 , 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$)	2.23 с (2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 7.10–7.13 м (1H, H^4 , 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$)
7.41 д (2H, H^2 , H^6 , 4-MeOC $_6\text{H}_4$)	6.64 д (2H, H^3 , H^5 , 4-MeOC $_6\text{H}_4$)	6.64 д (2H, H^3 , H^5 , 4-MeOC $_6\text{H}_4$)
7.50–7.55 м (3H, H^3 - H^5 , Ph)	8.25 д. д (2H, H^2 , H^6 , Ph)	8.25 д. д (2H, H^2 , H^6 , Ph)
7.78 д (1H, H-Ar)	7.97–8.00 м (1H, H-Ar)	7.97–8.00 м (1H, H-Ar)
7.86 с (1H, $\text{H}^{8\text{b}}$)	—	8.25 д. д (2H, H^2 , H^6 , Ph)
7.97–8.00 м (1H, H-Ar)	7.78 д (1H, H-Ar), 8.10–8.11 м (2H, H-Ar)	7.78 д (1H, H-Ar), 8.10–8.11 м (2H, H-Ar)
8.10–8.11 м (2H, H-Ar)	7.97–8.00 м (1H, H-Ar)	7.97–8.00 м (1H, H-Ar)
8.25 д. д (2H, H^2 , H^6 , Ph)	7.50–7.55 м (3H, H^3 - H^5 , Ph)	7.50–7.55 м (3H, H^3 - H^5 , Ph), 7.86 с (1H, $\text{H}^{8\text{b}}$)

высокие значения показателя TPSA, близкие к 140 Å² или даже превышающие его, что указывает на вероятную низкую способность к проникновению через клеточную мембрану или гематоэнцефалический барьер. Все соединения демонстрируют риск возможного влияния на репродуктивную систему. В то же время, расчет параметра сходства с лекарством (drug-likeness) дает неожиданно высокие значения для соединений **13а**, **б**.

Таким образом, установлено, что 3-амино-4,6-диарилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамиды реагируют с нингидрином в присутствии каталитических количеств серной кислоты с образованием ранее неописанных 1'-спиро[инден-2,2'-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин]-1,3,4'(3'*H*)-трионов, строение которых однозначно доказано с привлечением методов спектроскопии 2D ЯМР. Данные анализа параметров биодоступности указывают на невысокий фармакологический потенциал полученных соединений. В то же время, в ходе лабораторных опытов установлена умеренная антидотная активность

в отношении гербицида 2,4-Д для одного из синтезированных веществ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР для всех соединений (кроме **11д**) регистрировали на приборе Bruker Avance III HD 400MHz [400.17 (^1H), 100.63 МГц (^{13}C)] в растворе ДМСО-*d*₆. Вследствие недостаточной растворимости в ДМСО-*d*₆ спектры ЯМР соединения **11д** были записаны в смеси CDCl₃-CF₃CO₂D на приборе Agilent 400/54 (399.94 и 100.57 МГц соответственно). В качестве стандарта использовали остаточные сигналы растворителя. ИК спектры регистрировали на ИК Фурье-спектрометре Bruker

Таблица 5. Результаты исследования антидотной активности соединения **13г**

Орган	Антидотный эффект А при различных концентрациях, %			
	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵
Корень	111	111	111	114
Стебель	102	96	100	98

Таблица 6. Риски токсичности и физико-химические параметры соединений **13а–е**, спрогнозированные с помощью OSIRIS Property Explorer

Соединение	Риск токсичности ^а				Физико-химические параметры					
	A	B	C	D	cLogP	logS	MW	TPSA	drug likeness	drug score
13а	–	–	–	+	6.5	–10.6	593	116.8	3.43	0.109
13б	–	–	–	+	6.85	–10.9	607	116.8	3.01	0.101
13в	–	–	–	+	7.45	–11.6	641	116.8	2.38	0.090
13г	–	–	–	+	5.58	–11.1	638	162.6	–4.09	0.060
13д	–	–	–	+	6.31	–11.8	716	162.6	–5.51	0.048
13е	–	–	–	+	7.64	–11.8	655	107.6	0.89	0.077

^а Знаком «+» показан высокий риск токсичности, «–» – отсутствие токсичности; А – мутагенность, В – канцерогенность, С – раздражающее действие, D – репродуктивные эффекты.

Vertex 70 с приставкой НПВО на кристалле алмаза, спектральное разрешение $\pm 4 \text{ см}^{-1}$. Элементный анализ на С,Н,N проводили на приборе Carlo Erba 1106. Чистоту полученных соединений и ход реакции контролировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А (ООО «Имид», Краснодар), элюент ацетон–гексан (1:1), проявитель – пары йода, УФ детектор.

Общая методика синтеза 3-аминотиено[2,3-*b*]-пиридин-2-карбоксамидов 11а–ж. Навеску 3.1 ммоль соответствующего 4-арил-6-фенил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила **12а, б** суспендировали в 7–8 мл ДМФА, затем добавляли водный 10%-ный раствор КОН ($d = 1.09 \text{ г/мл}$, 1.7 мл, 3.3 ммоль). Полученную смесь перемешивали при нагревании до растворения, затем через бумажный фильтр прибавляли к раствору 3.1 ммоль соответствующего α -хлорацетанилида в 2 мл ДМФА. Смесь перемешивали 30 мин, к образовавшейся суспензии продукта S-алкилирования добавляли еще 1.7 мл 10%-ного водного раствора КОН и при перемешивании доводили реакционную массу до кипения, нагревали 1–3 мин, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли равным объемом 50%-ного водного спирта. Через 24 ч осадок отфильтровывали, промывали 50%-ным этанолом и петролейным эфиром. Для аналитических целей образец перекристаллизовывали из подходящего растворителя (ацетон, АсОН, ДМФА).

3-Амино-4-(4-метоксифенил)-N,6-дифенилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (11а). Выход 76%, т. пл. 210°C , желтый порошок. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3474, 3283 (N–H), 1657 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.85 с (3H, MeO), 6.11 уш. с (2H, NH_2), 7.05–7.09 м (1H, $\text{H}^4 \text{ PhNH}$), 7.15

д (2H, H^3 , H^5 , 4-MeOC₆H₄, $^3J = 8.6 \text{ Гц}$), 7.29–7.33 м (2H, H-Ar), 7.50–7.55 м (4H, H-Ar), 7.67 д (2H, H-Ar, $^3J = 7.6 \text{ Гц}$), 7.74 с (1H, H^5), 8.21 д (2H, H^2 , $\text{H}^6 \text{ Ph}$, $^3J = 7.9 \text{ Гц}$), 9.53 уш. с (1H, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ, δ_{C} , м. д.: 55.3 (MeO), 97.7* (C^2), 114.2 (C^3 , C^5 4-MeOC₆H₄), 118.6 (C^5), 121.0* (C^{3a}), 121.3 (C^2 , C^6 , NHC₆H₅), 123.5 (C^4 , NHC₆H₅), 127.1 (C^2 , C^6 , Ph), 128.4 (C^3 , C^5 , NHC₆H₅), 128.5* (C^1 , 4-MeOC₆H₄), 128.9 (C^2 , C^6 , 4-MeOC₆H₄), 129.8 (C^4 , Ph), 130.1 (C^3 , C^5 , Ph), 137.5* (C^1 , Ph), 138.8* (C^1 , NHPh), 146.8* (C^3), 147.5* (C^4), 155.8* (C^6), 159.9* (C^4 , 4-MeOC₆H₄), 160.0* (C^{7a}), 163.8* (CONH). *Сигналы в противофазе. Найдено, %: С 71.75; Н 4.80; N 9.34. C₂₇H₂₁N₃O₂S. Вычислено, %: С 71.82; Н 4.69; N 9.31.

3-Амино-4-(4-метоксифенил)-N-(*o*-толил)-6-фенилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (11б). Выход 71%, т. пл. 265°C , желтый порошок. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3483, 3348, 3300 (N–H), 1684 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.22 с (3H, ArCH₃), 3.85 с (3H, MeO), 6.02 уш. с (2H, NH_2), 7.14 д (2H, H^3 , H^5 , 4-MeOC₆H₄, $^3J = 8.8 \text{ Гц}$), 7.15–7.22 м (2H, H^4 , H^5 , 2-MeC₆H₄NH), 7.25 д. д (1H, H^3 , 2-MeC₆H₄NH, $^3J = 7.2$, $^4J = 1.5 \text{ Гц}$), 7.29 д. д (1H, H^6 , 2-MeC₆H₄NH, $^3J = 7.8$, $^4J = 1.5 \text{ Гц}$), 7.49–7.55 м (5H, H^2 , H^6 , 4-MeOC₆H₄ + H^3 – H^5 , Ph), 7.75 с (1H, H^5), 8.22 д. д (2H, H^2 , H^6 , Ph, $^3J = 8.0$, $^4J = 1.7 \text{ Гц}$), 9.25 уш. с (CONH). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ, δ_{C} , м. д.: 17.9* (ArCH₃), 55.3* (MeO), 98.0 (C^2), 114.2* (C^3 , C^5 , 4-MeOC₆H₄), 118.5* (C^5), 121.1 (C^{3a}), 125.9* ($\text{C}^{4/5}$, 2-MeC₆H₄NH), 126.0* ($\text{C}^{5/4}$, 2-MeC₆H₄NH), 127.0* (C^6 , 2-MeC₆H₄NH), 127.1* (C^2 , C^6 , Ph), 128.5 (C^1 , 4-MeOC₆H₄), 128.9* (C^2 , C^6 , 4-MeOC₆H₄), 129.8* (C^4 , Ph), 130.1* (C^3 , C^5 , Ph), 130.2* (C^3 , 2-MeC₆H₄NH), 134.1 (C^2 , 2-MeC₆H₄NH), 136.3 (C^1 , 2-MeC₆H₄NH), 137.5 (C^1 , Ph), 146.3 (C^3), 147.5

(C⁴), 155.7 (C⁶), 159.9 (C⁴, 4-МеОС₆H₄), 160.0 (C^{7a}), 163.8 (CONH). Найдено, %: С 72.20; Н 5.09; N 9.05. C₂₈H₂₃N₃O₂S. Вычислено, %: С 72.23; Н 4.98; N 9.03.

3-Амино-4-(4-метоксифенил)-6-фенил-N-(5-хлор-2-метилфенил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (11в). Выход 63%, т. пл. 239°C, желтый порошок. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3481, 3381, 3273 (N–H), 1653 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.21 с (3H, ArCH₃), 3.85 с (3H, MeO), 6.04 уш. с (2H, NH₂), 7.14 д (2H, H³, H⁵, 4-МеОС₆H₄, ³J = 8.7 Гц), 7.20 д. д (1H, H⁴ 2-Ме-5-ClC₆H₃NH, ³J = 8.2, ⁴J = 2.1 Гц), 7.28 д (1H, H³, 2-Ме-5-ClC₆H₃NH, ³J = 8.2 Гц), 7.43 д (1H, H⁶, 2-Ме-5-ClC₆H₃NH, ⁴J = 2.1 Гц), 7.48–7.55 м (5H, H², H⁶, 4-МеОС₆H₄ + H³–H⁵, Ph), 7.75 с (1H, H⁵), 8.22 уш. д (2H, H², H⁶, Ph, ³J = 8.0 Гц), 9.29 уш. с (CONH). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ, δ_C , м. д.: 17.4* (ArCH₃), 55.3* (MeO), 97.7 (C²), 114.3* (C³, C⁵, 4-МеОС₆H₄), 118.6* (C⁵), 121.1 (C^{3a}), 125.5* (C⁶, 2-Ме-5-ClC₆H₃NH), 126.1* (C⁴, 2-Ме-5-ClC₆H₃NH), 127.1* (C², C⁶, Ph), 128.5 (C¹, 4-МеОС₆H₄), 128.9* (C², C⁶, 4-МеОС₆H₄), 129.7 (C², 2-Ме-5-ClC₆H₃NH), 129.8* (C⁴, Ph), 130.2* (C³, C⁵, Ph), 131.7* (C³, 2-Ме-5-ClC₆H₃NH), 132.7 (C⁵, 2-Ме-5-ClC₆H₃NH), 137.5 (C¹, Ph), 137.8 (C¹, 2-Ме-5-ClC₆H₃NH), 146.7 (C³), 147.6 (C⁴), 155.8 (C⁶), 159.9 (C⁴, 4-МеОС₆H₄), 160.0 (C^{7a}), 163.8 (CONH). Найдено, %: С 67.20; Н 4.50; N 8.38. C₂₈H₂₂ClN₃O₂S. Вычислено, %: С 67.26; Н 4.43; N 8.40.

3-Амино-4-(4-метоксифенил)-N-(2-нитрофенил)-6-фенилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (11г). Выход 58%, т. пл. 192–193°C, желто-оранжевый порошок. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3467, 3330 (N–H), 1646 (C=O), 1585 (NO₂, as), 1340 (NO₂, s). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.85 с (3H, MeO), 6.15 уш. с (2H, NH₂), 7.15 д (2H, H³, H⁵, 4-МеОС₆H₄, ³J = 8.8 Гц), 7.30–7.34 м (1H, H⁴, 2-NO₂C₆H₄NH), 7.49–7.56 м (5H, H–Ar), 7.69–7.73 м (1H, H–Ar), 7.78 с (1H, H⁵), 8.00–8.04 м (2H, H–Ar), 8.23 д. д (2H, H², H⁶, Ph, ³J = 8.1, ⁴J = 1.5 Гц), 10.29 уш. с (CONH). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ, δ_C , м. д.: 55.3* (MeO), 114.3* (C³, C⁵, 4-МеОС₆H₄), 117.0 (C²), 118.7* (C⁵), 121.0 (C^{3a}), 124.96* (C^{4/6}, 2-NO₂C₆H₄NH), 125.04* (C^{6/4}, 2-NO₂C₆H₄NH), 127.2* (C², C⁶, Ph), 128.3 (C¹, 4-МеОС₆H₄), 128.9* (C², C⁶, 4-МеОС₆H₄), 129.8* (C^{3/5}, 2-NO₂C₆H₄NH), 129.9* (C⁴, Ph), 130.1* (C³, C⁵, Ph), 134.3* (C^{5/3}, 2-NO₂C₆H₄NH), 137.4 (C¹, 2-NO₂C₆H₄NH), 137.6 (C¹, Ph), 141.2 (C²,

2-NO₂C₆H₄NH), 147.9 (C⁴), 154.4 (C³), 156.2 (C⁶), 160.0 (C⁴, 4-МеОС₆H₄), 160.1 (C^{7a}), 163.7 (CONH). Найдено, %: С 65.22; Н 4.20; N 11.34. C₂₇H₂₀N₄O₄S. Вычислено, %: С 65.31; Н 4.06; N 11.28.

3-Амино-N-(2-бром-4-нитрофенил)-4-(4-метоксифенил)-6-фенилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (11д). Выход 52%, т. пл. 252°C, желто-оранжевый порошок. ИК спектр, ν , см⁻¹: ИК спектр, ν , см⁻¹: 3483, 3350, 3323 (N–H), 1651 (C=O), 1584 (NO₂, as), 1344 (NO₂, s). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 4.00 с (3H, MeO), 7.25 д (2H, H³, H⁵, 4-МеОС₆H₄, ³J = 8.6 Гц), 7.61 д (2H, H², H⁶, 4-МеОС₆H₄, ³J = 8.6 Гц), 7.66–7.70 м (2H, H–Ph), 7.74–7.77 м (1H, H–Ph), 7.87 с (1H, H⁵), 7.95 д (2H, H², H⁶, Ph, ³J = 7.5 Гц), 8.26–8.27 м (2H, H⁶, H⁵, ArNH), 8.54 уш. с (1H, H³, ArNH). Сигналы протонов NH и NH₂ не проявляются вследствие дейтерообмена с CF₃CO₂D. Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 55.6 (MeO), 97.2 (C²), 115.4 (CBr), 115.6 (C³, C⁵, 4-МеОС₆H₄), 122.1 (C⁵), 122.6 (C^{5/6}, ArNH), 123.9 (C^{6/5}, ArNH), 125.17 (C^{3a}), 125.23 (C¹, 4-МеОС₆H₄), 127.8 (C², C⁶, Ph), 128.4 (C¹, Ph), 129.4 (C³, ArNH), 130.0 (C², C⁶, 4-МеОС₆H₄), 130.4 (C³, C⁵, Ph), 134.0 (C⁴, Ph), 140.5 (CNO₂), 144.2 (C¹, ArNH), 148.1 (C³), 151.3 (C^{7a}), 153.3 (C⁶), 157.5 (C⁴), 162.3 (C⁴, 4-МеОС₆H₄), 163.2 (CONH). Найдено, %: С 56.22; Н 3.45; N 9.66. C₂₇H₁₉BrN₄O₄S. Вычислено, %: С 56.36; Н 3.33; N 9.74.

3-Амино-4-(4-бромфенил)-N-(*o*-толил)-6-фенилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (11е). Выход 43%, т. пл. 208°C, желтый порошок. ИК спектр, ν , см⁻¹: ИК спектр, ν , см⁻¹: 3473, 3390, 3325 (N–H), 1634 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.22 с (3H, ArCH₃), 5.98 уш. с (2H, NH₂), 7.16–7.30 м (4H, H–Ar), 7.51–7.57 м (5H, H–Ar), 7.78 д (2H, H–Ar, ³J = 8.1 Гц), 7.80 с (1H, H⁵), 8.22 д (2H, H², H⁶, Ph, ³J = 8.0 Гц), 9.30 уш. с (CONH). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ, δ_C , м. д.: 17.9 (ArCH₃), 98.7* (C²), 118.3 (C⁵), 120.8* (C^{3a}), 122.8* (CBr), 125.95 (C^{4/5}, 2-МеC₆H₄NH), 126.0 (C^{5/4}, 2-МеC₆H₄NH), 127.0 (C⁶, 2-МеC₆H₄NH), 127.1 (C², C⁶, Ph), 128.9 (2CH, Ar), 129.9 (C⁴, Ph), 130.2 (C³, 2-МеC₆H₄NH), 131.0 (2CH, Ar), 131.6 (2CH, Ar), 134.2* (C², 2-МеC₆H₄NH), 135.7* (C¹, 4-BrC₆H₄), 136.3* (C¹, 2-МеC₆H₄NH), 137.4* (C¹, Ph), 146.2* (C³), 146.4* (C⁴), 155.7* (C⁶), 159.9* (C^{7a}), 163.8* (CONH). Найдено, %: С 63.02; Н 4.06; N 8.14. C₂₇H₂₀BrN₃OS. Вычислено, %: С 63.04; Н 3.92; N 8.17.

Общая методика синтеза 3',7',9'-триарил-1'-H-спиро[инден-2,2'-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин]-1,3,4'(3'H)-трионов 13а-е. К суспензии 0.3 г исходного тиенопиридина **11а-е** в 5 мл ледяной АсОН добавляли 2–3 капли концентрированной серной кислоты. Смесь доводили до кипения, и в один прием добавляли эквимольное количество нингидрина. Образовавшийся раствор черного цвета кипятили 3–5 мин. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в 20 мл холодной воды и оставляли на 24 ч. Осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из EtOH.

9'-(4-Метоксифенил)-3',7'-дифенил-1'-H-спиро[инден-2,2'-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин]-1,3,4'(3'H)-трион (13а). Выход 51%, т. пл. 211°C, желтый порошок. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3300 (N–H), 1753, 1720, 1659 (3 C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.64 с (3H, MeO), 6.69 д (2H, H³, H⁵, 4-MeOC₆H₄, ³J = 8.6 Гц), 6.72 с (1H, NH), 6.93 д (2H, H², H⁶, Ph–N, ³J = 7.0 Гц), 7.14–7.23 м (3H, H³–H⁵, Ph–N), 7.44 д (2H, H², H⁶, 4-MeOC₆H₄, ³J = 8.6 Гц), 7.50–7.56 м (3H, H³–H⁵, Ph), 7.86 с (1H, H⁸), 7.89–8.00 м (4H, H–Ar, AA'BB'-система), 8.25 д (2H, H², H⁶, Ph, ³J = 8.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ, δ_C , м. д.: 55.1* (MeO), 77.0 (C^{2'}_{спиро}), 108.5 (C^{4a}), 113.3* (C³, C⁵, 4-MeOC₆H₄), 118.6* (C⁸), 120.5* (C^{9a}), 124.1* (2CH, Ar), 127.3* (2CH, Ar), 128.0 (C¹, 4-MeOC₆H₄), 128.3* (C⁴H, Ph–N), 128.9* (2CH, Ar), 129.0* (2CH, Ar), 129.6* (2CH, Ar), 130.0* (C⁴H, Ph), 131.1* (2CH, Ar), 136.4 (Ar), 137.46 (Ar), 137.49* (2CH, Ar), 139.1 (Ar), 142.4 (C^{9b}), 147.7 (C⁹), 155.7 (C⁷), 159.9 (C⁴, 4-MeOC₆H₄), 160.2* (C^{5a}), 162.6 (C=O_{амид}), 192.8 (C=O_{кетон}). Найдено, %: C 72.90; H 4.09; N 6.98. C₃₆H₂₃N₃O₄S. Вычислено, %: C 72.83; H 3.91; N 7.08.

9'-(4-Метоксифенил)-3'-(*o*-толил)-7'-фенил-1'-H-спиро[инден-2,2'-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин]-1,3,4'(3'H)-трион (13б). Выход 56%, т. пл. 208°C, желтый порошок. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3263 (N–H), 1753, 1713, 1661 (3C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.23 с (2-CH₃C₆H₄), 3.63 с (3H, MeO), 6.58 д (1H, H⁶, 2-CH₃C₆H₄, ³J = 7.6 Гц), 6.64 д (2H, H³, H⁵, 4-MeOC₆H₄, ³J = 8.6 Гц), 6.71 с (1H, NH), 6.89–6.93 м (1H, H⁵, 2-CH₃C₆H₄), 7.10–7.13 м (1H, H⁴, 2-CH₃C₆H₄), 7.21 д (1H, H³, 2-CH₃C₆H₄, ³J = 7.3 Гц), 7.41 д (2H, H², H⁶, 4-MeOC₆H₄, ³J = 8.6 Гц), 7.50–7.55 м (3H, H³–H⁵, Ph), 7.78 д (1H, H–Ar, ³J = 7.7 Гц), 7.86 с

(1H, H⁸), 7.97–8.00 м (1H, H–Ar), 8.10–8.11 м (2H, H–Ar), 8.25 д (2H, H², H⁶, Ph, ³J = 8.1, ⁴J = 1.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ, δ_C , м. д.: 18.0* (MeAr), 55.1* (MeO), 76.9 (C^{2'}_{спиро}), 110.1 (C^{4a}), 113.1* (C³, C⁵, 4-MeOC₆H₄), 118.6* (C⁸), 120.8* (C^{9a}), 123.8* (CH, Ar), 124.7* (CH, Ar), 126.5* (C⁵, 2-CH₃C₆H₄), 127.3* (C², C⁶, Ph), 127.7* (C⁶, 2-CH₃C₆H₄), 127.9 (C¹, 4-MeOC₆H₄), 128.5* (C⁴, 2-CH₃C₆H₄), 128.9* (C³, C⁵, Ph), 129.9* (C⁴, Ph), 130.8* (C³, 2-CH₃C₆H₄), 131.1* (C², C⁶, 4-MeOC₆H₄), 136.0 (C², 2-CH₃C₆H₄), 137.2* (CH, Ar), 137.5 (C¹, Ph), 137.9* (CH, Ar), 138.2 (C¹, 2-CH₃C₆H₄), 138.7 (Ar), 139.5 (Ar), 142.3 (C^{9b}), 147.7 (C⁹), 155.9 (C⁷), 159.1 (C^{5a}), 159.8 (C⁴, 4-MeOC₆H₄), 162.5 (C=O_{амид}), 190.9 (C=O_{кетон}), 193.0 (C=O_{кетон}). Найдено, %: C 73.10; H 4.23; N 6.89. C₃₇H₂₅N₃O₄S. Вычислено, %: C 73.13; H 4.15; N 6.91.

9'-(4-Метоксифенил)-3'-(2-метил-5-хлорфенил)-7'-фенил-1'-H-спиро[инден-2,2'-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин]-1,3,4'(3'H)-трион (13в). Выход 62%, т. пл. 203°C, желтый порошок. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3242 (N–H), 1755, 1715, 1661 (3 C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.20 с (2-CH₃C₆H₄), 3.65 с (3H, MeO), 6.57 д (1H, H⁶, 2-CH₃-5-ClC₆H₃, ⁴J = 1.8 Гц), 6.69 д (2H, H³, H⁵, 4-MeOC₆H₄, ³J = 8.5 Гц), 6.79 с (1H, NH), 7.21 д (1H, H⁴, 2-CH₃-5-ClC₆H₃, ³J = 8.3, ⁴J = 1.8 Гц), 7.26 д (1H, H³, 2-CH₃-5-ClC₆H₃, ³J = 8.3 Гц), 7.44 д (2H, H², H⁶, 4-MeOC₆H₄, ³J = 8.5 Гц), 7.50–7.56 м (3H, H³–H⁵, Ph), 7.80 д (1H, H–Ar, ³J = 7.7 Гц), 7.87 с (1H, H⁸), 7.98–8.02 м (1H, H–Ar), 8.11–8.13 м (2H, H–Ar), 8.26 д (2H, H², H⁶, Ph, ³J = 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ, δ_C , м. д.: 17.5* (MeAr), 55.1* (MeO), 77.1 (C^{2'}_{спиро}), 108.7 (C^{4a}), 113.3* (C³, C⁵, 4-MeOC₆H₄), 118.6* (C⁸), 120.5 (C^{9a}), 123.9* (CH, Ar), 124.6* (CH, Ar), 127.3* (C², C⁶, Ph), 127.9 (C¹, 4-MeOC₆H₄), 128.2* (C⁶, 2-CH₃C₆H₄), 128.6* (C⁴, 2-CH₃C₆H₄), 128.9* (C³, C⁵, Ph), 129.9 (C⁵, 2-CH₃C₆H₄), 130.0* (C⁴, Ph), 131.1* (C², C⁶, 4-MeOC₆H₄), 132.3* (C³, 2-CH₃C₆H₄), 137.1 (C², 2-CH₃C₆H₄), 137.3* (CH, Ar), 137.4 (C¹, Ph), 137.7 (C¹, 2-CH₃C₆H₄), 138.0* (CH, Ar), 138.8 (Ar), 139.6 (Ar), 142.9 (C^{9b}), 147.8 (C⁹), 156.1 (C⁷), 159.1 (C^{5a}), 159.9 (C⁴, 4-MeOC₆H₄), 162.6 (C=O_{амид}), 190.7 (C=O_{кетон}), 192.9 (C=O_{кетон}). Найдено, %: C 69.16; H 3.89; N 6.52. C₃₇H₂₄ClN₃O₄S. Вычислено, %: C 69.21; H 3.77; N 6.54.

9'-(4-Метоксифенил)-3'-(2-нитрофенил)-7'-фенил-1'-H-спиро[инден-2,2'-пи-

ридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин]-1,3,4'(3'*H*)-трион (13г). Выход 60%, т. пл. 160°C, желтый порошок. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3356 (N–H), 1753, 1722, 1665 (3 C=O), 1531 (NO₂, as), 1354 (NO₂, s). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.62 с (3H, MeO), 6.56 д (2H, H³, H⁵, 4-MeOC₆H₄, ³J = 8.6 Гц), 7.00 с (1H, NH), 7.06 д. д (1H, H⁶, 2-NO₂C₆H₄, ³J = 7.7, ⁴J = 1.3 Гц), 7.36 д (2H, H², H⁶, 4-MeOC₆H₄, ³J = 8.6 Гц), 7.50–7.57 м (5H, H-Ar), 7.84–7.86 м (1H, H-Ar), 7.86 с (1H, H⁸), 8.01–8.04 м (2H, H-Ar), 8.10–8.11 м (2H, H-Ar), 8.25 д. д (2H, H², H⁶, Ph, ³J = 8.2, ⁴J = 1.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ, δ_C , м. д.: 55.1* (MeO), 77.4 (C^{2'}_{спиро}), 109.5 (C^{4a}), 113.0* (C³, C⁵, 4-MeOC₆H₄), 118.7* (C⁸), 120.6 (C^{9a}), 124.3* (CH, Ar), 124.8* (CH, Ar), 125.6* (CH, Ar), 127.4* (C², C⁶ Ph), 127.8 (C¹, 4-MeOC₆H₄), 128.9* (C³, C⁵, Ph), 129.9* (C⁴, Ph), 130.0* (CH, Ar), 130.15* (CH, Ar), 130.2 (C², 2-NO₂C₆H₄), 131.1* (C², C⁶, 4-MeOC₆H₄), 134.6* (CH, Ar), 137.38* (CH, Ar), 137.41 (C¹, Ph), 138.0* (CH, Ar), 138.4 (Ar), 139.3 (Ar), 142.8 (C^{9b}), 147.2 (C⁹), 148.0 (C¹, 2-NO₂C₆H₄), 156.3 (C⁷), 159.4 (C^{5a}), 159.8 (C⁴, 4-MeOC₆H₄), 162.7 (C=O_{амид}), 190.3 (C=O_{кетон}), 191.2 (C=O_{кетон}). Найдено, %: C 67.60; H 3.59; N 8.92. C₃₆H₂₂N₄O₆S. Вычислено, %: C 67.70; H 3.47; N 8.77.

3'-(2-Бром-4-нитрофенил)-9'-(4-метокси-фенил)-7'-фенил-1'*H*-спиро[инден-2,2'-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин]-1,3,4'(3'*H*)-трион (13д). Выход 75%, т. пл. 156°C, желтый порошок. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3356 (N–H), 1753, 1720, 1666 (C=O), 1528 (NO₂, as), 1346 (NO₂, s). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.61 с (3H, MeO), 6.56 д (2H, H³, H⁵, 4-MeOC₆H₄, ³J = 8.6 Гц), 7.07 с (1H, NH), 7.06 д (1H, H⁶, 2-Br-4-NO₂C₆H₃, ³J = 8.6 Гц), 7.37 д (2H, H³, H⁵, 4-MeOC₆H₄, ³J = 8.6 Гц), 7.50–7.56 м (3H, H³–H⁵, Ph), 7.87 с (1H, H⁸), 7.89 д (1H, H-Ar, ³J = 7.7 Гц), 8.03–8.06 м (2H, H-Ar), 8.14–8.15 м (2H, H-Ar), 8.25 д. д (2H, H², H⁶, Ph, ³J = 8.2, ⁴J = 1.8 Гц), 8.44 д (1H, H³, 2-Br-4-NO₂C₆H₃, ⁴J = 2.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ, δ_C , м. д.: 55.1* (MeO), 77.4 (C^{2'}_{спиро}), 109.4 (C^{4a}), 113.0* (C³, C⁵, 4-MeOC₆H₄), 118.7* (C⁸), 120.6 (C^{9a}), 123.8* (CH, Ar), 124.5* (CH, Ar), 125.0* (CH, Ar), 126.5 (CBr), 127.4* (C², C⁶, Ph), 127.8 (C¹, 4-MeOC₆H₄), 127.9* (CH, Ar), 128.9* (C³, C⁵, Ph), 130.1* (C⁴, Ph), 130.8* (CH, Ar), 131.1* (C², C⁶, 4-MeOC₆H₄), 137.4 (C¹, Ph), 137.5* (CH, Ar), 138.1* (CH, Ar), 138.5 (Ar), 139.4 (Ar), 142.6 (Ar), 142.8 (C^{9b}), 147.2 (C⁹), 148.1 (C Ar), 156.3 (C⁷), 158.5 (C^{5a}), 159.8 (C⁴,

4-MeOC₆H₄), 162.7 (C=O_{амид}), 189.8 (C=O_{кетон}), 191.0 (C=O_{кетон}). Найдено, %: C 60.21; H 3.09; N 7.89. C₃₆H₂₁BrN₄O₆S. Вычислено, %: C 60.26; H 2.95; N 7.81.

9'-(4-Бромфенил)-3'-(*o*-толил)-7'-фенил-1'*H*-спиро[инден-2,2'-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин]-1,3,4'(3'*H*)-трион (13е). Выход 72%, т. пл. 163°C, желтый порошок. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3193 (N–H), 1752, 1717, 1657 (3 C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.23 с (2-CH₃C₆H₄), 6.59 д (1H, H⁶, 2-CH₃C₆H₄, ³J = 7.6 Гц), 6.70 с (1H, NH), 6.89–6.93 м (1H, H⁵, 2-CH₃C₆H₄), 7.10–7.14 м (1H, H⁴, 2-CH₃C₆H₄), 7.22 д (1H, H³, 2-CH₃C₆H₄, ³J = 7.7 Гц), 7.25 д (2H, 4-BrC₆H₄, ³J = 8.6 Гц), 7.40 д (2H, 4-BrC₆H₄, ³J = 8.6 Гц), 7.50–7.55 м (3H, H³–H⁵, Ph), 7.79 д (1H, H-Ar, ³J = 7.7 Гц), 7.92 с (1H, H⁸), 7.97–8.02 м (1H, H-Ar), 8.11–8.12 м (2H, H-Ar), 8.26 д. д (2H, H², H⁶, Ph, ³J = 8.1, ⁴J = 1.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ, δ_C , м. д.: 18.0* (MeAr), 76.9 (C^{2'}_{спиро}), 111.1 (C^{4a}), 118.7* (C⁸), 120.7* (C^{9a}), 122.5 (CBr), 123.8* (CH, Ar), 124.7* (CH, Ar), 126.5* (C⁵, 2-CH₃C₆H₄), 127.3* (C², C⁶, Ph), 127.6* (C⁶, 2-CH₃C₆H₄), 128.5* (C⁴, 2-CH₃C₆H₄), 128.9* (C³, C⁵, Ph), 130.1* (C⁴, Ph), 130.4* (C³, C⁵, 4-BrC₆H₄), 130.8* (C³, 2-CH₃C₆H₄), 131.7* (C², C⁶, 4-BrC₆H₄), 134.8 (C¹, 4-BrC₆H₄), 136.0 (C², 2-CH₃C₆H₄), 137.2* (CH, Ar), 137.3 (C¹, Ph), 137.9* (CH, Ar), 138.2 (C¹, 2-CH₃C₆H₄), 138.7 (Ar), 139.4 (Ar), 141.9 (C^{9b}), 146.6 (C⁹), 156.1 (C⁷), 159.0 (C^{5a}), 162.4 (C=O_{амид}), 190.9 (C=O_{кетон}), 192.9 (C=O_{кетон}). Найдено, %: C 65.80; H 3.51; N 6.39. C₃₆H₂₂BrN₃O₃S. Вычислено, %: C 65.86; H 3.38; N 6.40.

Исследование эффективности соединений в качестве антидотов 2,4-Д проводили на проростках подсолнечника на базе Всероссийского научно-исследовательского института биологической защиты растений (Краснодар) рулонным методом по описанной оригинальной методике [67, 68]. Защитный (антидотный) эффект определяли по увеличению длины гипокотыля и корня в опыте «гербицид + антидот» относительно названных величин в случае обработки семян только 2,4-Д [вариант «гербицид» (эталон)]. Статистическая обработка экспериментальных данных проведена с использованием *t*-критерия Стьюдента при *p* = 0.95. Изучение росторегулирующей активности проводили на растворах исследуемых соединений различных концентраций (10⁻²–10⁻⁵%). Эффект

оценивали по увеличению длины стебля и корня в группе обработанных веществами проростков относительно названных величин в контрольной группе. Антидотный эффект рассчитывали по формуле (1).

$$A = (L_0/L_s) \times 100\%. \quad (1)$$

Здесь A – антидотный эффект, %; L_0 – длина органа (мм) у опытной группы проростков (в варианте «гербицид + антидот»); L_s – длина органа (мм) у группы проростков, обработанных эталоном 2,4-Д.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 19-43-230007 p_a_), администрации Краснодарского края, Министерства образования и науки Российской Федерации (тема № 0795-2020-0010). Биологические исследования выполнены в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (№ 075-00376-19-00) и научно-исследовательской работы по теме № 0686-2019-0013.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bakhite E.A.-G. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* 2003. Vol. 178. P. 929. doi 10.1080/10426500390208820
2. Литвинов В.П., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2005. № 4. С. 847; Litvinov V.P., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // *Russ. Chem. Bull.* 2005. Vol. 54. N 4. P. 864. doi 10.1007/s11172-005-0333-1.
3. Litvinov V.P., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // *Adv. Heterocycl. Chem.* 2007. Vol. 93. P. 117. doi 10.1016/S0065-2725(06)93003-7
4. Литвинов В.П., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. *Химия тиенопиридинов и родственных систем.* М.: Наука, 2006. 407 с.
5. El-Sayed H. A. // *J. Iran. Chem. Soc.* 2014. Vol. 11. N 1. P. 131. doi 10.1007/s13738-013-0283-8
6. Пароникян Е. Г., Арутюнян А. С., Дашиян Ш. Ш. // *Хим. ж. Арм.* 2017. Т. 70. № 1–2. С. 179.
7. Sajadikhah S. S., Marandi G. // *ХГС.* 2019. Т. 55. № 12. С. 1171; Sajadikhah S.S., Marandi G. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2019. Vol. 55. N 12. P. 1171. doi 10.1007/s10593-019-02596-1
8. Litvinov V.P., Rodinovskaya L.A., Sharanin Yu.A., Shestopalov A.M., Senning A. // *J. Sulfur Chem.* 1992. Vol. 13. N 1. P. 1. doi 10.1080/01961779208048951
9. Litvinov V.P. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* 1993. Vol. 74. N 1. P. 139. doi 10.1080/10426509308038105
10. Литвинов В.П. // *Изв. АН. Сер. хим.* 1998. № 11. С. 2123; Litvinov V.P. // *Russ. Chem. Bull.* 1998. Vol. 47. N 11. P. 2053. doi 10.1007/BF02494257
11. Литвинов В.П., Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д. // *ХГС.* 1999. № 5. С. 579; Litvinov V.P., Krivokolysko S.G., Dyachenko V.D. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 1999. Vol. 35. N 5. P. 509. doi 10.1007/BF02324634
12. Литвинов В.П. // *Усп. хим.* 2006. Т. 75. № 7. С. 645; Litvinov V.P. // *Russ. Chem. Rev.* 2006. Vol. 75. N 7. P. 577. doi 10.1070/RC2006v075n07ABEH003619
13. Peinador C., Ojea V., Quintela J.M. // *J. Heterocycl. Chem.* 1992. Vol. 29. N 7. P. 1693. doi 10.1002/jhet.5570290704
14. Quintela J.M., Peinador C., Veiga C., Gonzalez L., Botana L.M., Alfonso A., Riguera R. // *Bioorg. Med. Chem.* 1998. N 6. P. 1911. doi 10.1016/S0968-0896(98)00150-3
15. Bakhite E.A., Abdel-Rahman A.E., Al-Taifi E.A. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* 2004. Vol. 179. N 3. P. 513. doi 10.1080/10426500490422155
16. Bakhite E.A., Al-Sehemi A.G., Yamada Y. // *J. Heterocycl. Chem.* 2005. Vol. 42. N 6. P. 1069. doi 10.1002/jhet.5570420606
17. Mohamed O.S., Al-Taifi E.A., El-Emary T.I., Bakhite E.A.G. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* 2007. Vol. 182. N 5. P. 1061. doi 10.1080/10426500601096369
18. Al-Sehemi A.G., Bakhite E.A. // *J. Chin. Chem. Soc.* 2005. Vol. 52. N 5. P. 975. doi 10.1002/jccs.200500136
19. Костенко Е.С., Минаев Н.С., Кайгородова Е.А., Васецкая Е.П., Пушкарёва К.С., Конюшкин Л.Д. // *Научный журнал КубГАУ.* 2015. №111 (07). С. 1.
20. Ghattas A.-B.A.G., Khodairy A., Abd-Rahman M.A., Younes S. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* 2003. Vol. 178. N 8. P. 1781. doi 10.1080/10426500307843
21. Al-Taifi E.A., Abbady M.S., Bakhite E.A. // *J. Heterocycl. Chem.* 2016. Vol. 53. N 5. P. 1479. doi 10.1002/jhet.2451
22. Abdel-Monem M.I., Mohamed O.S., Bakhite E.A. // *Pharmazie.* 2001. Vol. 56. N 1. P. 41.
23. Bakhite E.A., Abdel-Rahman A.E., Mohamed O.S., Thabet E.A. // *Pharmazie.* 2000. Vol. 55. N 8. P. 577.
24. Naguib B.H., El-Nassan H.B., Abdelghany T.M. // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2017. Vol. 32. N 1. P. 457. doi 10.1080/14756366.2016.1261130
25. El-Nassan H.B., Naguib B.H., Beshay E.A. // *J. Enzyme*

- Inhib. Med. Chem. 2018. Vol. 33. N 1. P. 58. doi 10.1080/14756366.2017.1389921
26. El-Dean A.M.K., Radwan S.M., Zaki R.M. // J. Chin. Chem. Soc. 2008. Vol. 55. N 6. P. 1290. doi 10.1002/jccs.200800193
 27. Васи́лин В.К., Лукина Д.Ю., Строганова Т.А., Морозов П.Г., Крапивин Г.Д. // ХГС. 2014. № 12. С. 1908; Vasilin V.K., Lukina D.Y., Stroganova T.A., Morozov P.G., Krapivin G.D. // Chem. Heterocycl. Compd. 2015. Vol. 50. N 12. P. 1756. doi 10.1007/s10593-015-1648-y
 28. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П. // ХГС. 2003. № 1. С. 117; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. // Chem. Heterocycl. Compd. 2003. Vol. 39. N 1. P. 110. doi 10.1023/A:1023033027915
 29. Kamal El-Dean A.M., Shaker R., Abo El-Hassan A.A., Abdel Latif F.F. // J. Chin. Chem. Soc. 2004. Vol. 51. N 2. P. 335. doi 10.1002/jccs.200400052
 30. Дяченко И.В. // ЖОрХ. 2015. Т. 51. № 11. С. 1609; Dyachenko I.V. // Russ. J. Org. Chem. 2015. Vol. 51. N 11. P. 1578. doi 10.1134/S107042801511010X
 31. Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталева В.Н., Ненайденко В.Г. // ЖОрХ. 2018. Т. 54. № 10. С. 1423; Dyachenko I.V., Dyachenko V.D., Dorovatovskii P.V., Khrustalev V.N., Nenajdenko V.G. // Russ. J. Org. Chem. 2018. Vol. 54. N 10. P. 1435. doi 10.1134/S1070428018100019
 32. Дяченко В.Д., Карпов Е.Н. // ЖОрХ. 2014. Т. 50. № 12. С. 1806; Dyachenko V.D., Karpov E.N. // Russ. J. Org. Chem. 2014. Vol. 50. N 12. P. 1787. doi 10.1134/S1070428014120136
 33. Дяченко В.Д., Дяченко А.Д. // ЖОрХ. 2008. Т. 44. № 3. С. 415; Dyachenko V.D., Dyachenko A.D. // Russ. J. Org. Chem. 2008. Vol. 44. N 3. P. 412. doi 10.1134/S1070428008030172
 34. Дяченко В.Д., Ткачев Р.П., Дяченко А.Д. // ЖОХ. 2009. Т. 79. № 1. С. 124; Dyachenko V.D., Tkachev R.P., Dyachenko A.D. // Russ. J. Gen. Chem. 2009. Vol. 79. N 1. P. 121. doi 10.1134/S1070363209010186
 35. Ma F., Liu J., Zhou T., Lei M., Chen J., Wang X., Zhang Y., Shen X., Hu L. // Eur. J. Med. Chem. 2018. Vol. 152. P. 307. doi 10.1016/j.ejmech.2018.04.028
 36. Васи́лин В.К., Осипова А.А., Кайгородова Е.А., Ненько Н.И., Крапивин Г.Д., Исакова Л.И., Стрелков В.Д. Пат. РФ 2241002 (2004).
 37. Барчукова А.Я., Кайгородова Е.А., Костенко Е.С., Чернышева Н.В., Тосунов Я.К., Васецкая Е.П. // Тр. КубГАУ. 2016. № 58. С. 74.
 38. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Кривоколыско Б.С., Фролов К.А. // ЖОХ. 2018. Т. 88. № 4. С. 599; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Krivokolysko B.S., Frolov K.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. N 4. P. 682. doi 10.1134/S1070363218040114
 39. Lebedyeva I.O., Dotsenko V.V., Turovtsev V.V., Krivokolysko S.G., Povstyanoy V.M., Povstyanoy M.V. // Tetrahedron. 2012. Vol. 68. N 47. P. 9729. doi 10.1016/j.tet.2012.09.041
 40. Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. // Mendeleev Commun. 2003. Vol. 13. N 6. P. 267. doi 10.1070/MC2003v013n06ABEH001851
 41. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Чернега А.Н., Литвинов В.П. // Изв. АН. Сер. хим. 2002. № 8. С. 1432; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Chernega A.N., Litvinov V.P. // Russ. Chem. Bull. 2002. Vol. 51. N 8. P. 1556. doi 10.1023/A:1020939712830
 42. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П., Чернега А.Н. // Изв. АН. Сер. хим. 2002. № 2. С. 339; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P., Chernega A.N. // Russ. Chem. Bull. 2002. Vol. 51. N 2. P. 362. doi 10.1023/A:1015436500899
 43. Доценко В.В., Исмиев А.И., Хрусталева А.Н., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г., Чигорина Е.А., Снизко А.П., Громенко В.М., Бушмаринов И.С., Аскеров Р.К., Пехтерева Т.М., Суйков С.Ю., Папаянина Е.С., Мазепа А.В., Маггеррамов А.М. // ХГС. 2016. Т. 52. № 7. С. 473; Dotsenko V.V., Ismiev A.I., Khrustaleva A.N., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Chigorina E.A., Snizhko A.P., Gromenko V.M., Bushmarinov I.S., Askerov R.K., Pekhtereva T.M., Suykov S.Yu., Papayanina E.S., Mazepa A.V., Magerramov A.M. // Chem. Heterocycl. Compds. 2016. Vol. 52. N 7. P. 473. doi 10.1007/s10593-016-1918-3
 44. Доценко В.В., Чигорина Е.А., Кривоколыско С.Г. // ХГС. 2017. Т. 53. № 5. С. 626; Dotsenko V.V., Chigorina E.A., Krivokolysko S.G. // Chem. Heterocycl. Compd. 2017. Vol. 53. N 5. P. 626. doi 10.1007/s10593-017-2103-z
 45. Stroganova T.A., Vasilin V.K., Dotsenko V.V., Akse-
nov N.A., Krapivin G.D. // Tetrahedron Lett. 2019. Vol. 60. N 14. P. 997. doi 10.1016/j.tetlet.2019.03.012
 46. Бурый Д.С., Доценко В.В., Левашов А.С., Лукина Д.Ю., Стрелков В.Д., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Нетребя Е.Е. // ЖОХ. 2019. Т. 89. № 5. С. 690. doi 10.1134/S0044460X19050056; Buryi D.S., Dotsenko V.V., Levashov A.S., Lukina D.Y., Strelkov V.D., Akse-
nov N.A., Akse-
nova I.V., Netreba E.E. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 5. P. 886. doi 10.1134/S1070363219050050
 47. Бурый Д.С., Доценко В.В., Аксенов Н.А., Аксенова И.В. // ЖОХ. 2019. Т. 89. № 9. С. 1327. doi 10.1134/S0044460X19090038; Buryi D.S., Dotsenko V.V., Akse-
nov N.A., Akse-
nova I.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 9. P. 1744. doi 10.1134/S1070363219090032
 48. Чигорина Е.А., Беспалов А.В., Доценко В.В. // ЖОХ. 2019. Т. 89. № 10. С. 1520. doi 10.1134/S0044460X19100068; Chigorina E.A., Bespalov A.V.,

- Dotsenko V.V.* // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 10. P. 2018. doi 10.1134/S1070363219100062
49. *Dotsenko V.V., Buryi D.S., Lukina D.Y., Stolyarova A.N., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Strelkov V.D., Dyadyuchenko L.V.* // Monatsh. Chem. 2019. Vol. 150. N 11. P. 1973. doi 10.1007/s00706-019-02505-4
 50. Бурый Д.С., Доценко В.В., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Кривоколыско С.Г., Дядюченко Л.В. // ЖОХ. 2019. Т. 89. № 8. С. 1182; *Buryi D.S., Dotsenko V.V., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Krivokolysko S.G., Dyadyuchenko L.V.* // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 8. P. 1575. doi 10.1134/S1070363219080061
 51. *Joullie M.M., Thompson T.R., Nemeroff N.H.* // Tetrahedron. 1991. Vol. 47. N 42. P. 8791. doi 10.1016/S0040-4020(01)80997-2
 52. *Ziarani G.M., Lashgari N., Azimian F., Kruger H.G., Gholamzadeh P.* // Arkivoc. 2015. Vol (vi). P. 1. doi 10.3998/ark.5550190.0016.601
 53. *Sadat-Ebrahimi S.E., Irannezhad S., Moghimi S., Yahya-Meymandi A., Mahdavi M., Shafiee A., Foroumadi A.* // J. Chem. Res. 2015. Vol. 39. N 9. P. 495. doi 10.3184/174751915X14394002808669
 54. *El-Shaieb K.M., Ameen M.A., Abdel-Latif F.F., Mohamed A.H.* // Z. Naturforsch. B. 2012. Vol. 67. N 11. P. 1144. doi 10.5560/ZNB.2012-0202.
 55. *Wang J., Zhang M.M., Wang X.S.* // Res. Chem. Intermed. 2017. Vol. 43. N 5. P. 2985. doi 10.1007/s11164-016-2807-1
 56. *Ghorbani-Choghamarani A., Taherinia Z., Niko-orazm M.* // Res. Chem. Intermed. 2018. Vol. 44. N 11. P. 6591. doi 10.1007/s11164-018-3510-1
 57. *Taherinia Z., Ghorbani-Choghamarani A., Hajjami M.* // Catal. Lett. 2019. Vol. 149. N 1. P. 151. doi 10.1007/s10562-018-2580-4
 58. *Murthy V.N., Nikumbh S.P., Kumar S.P., Chiranjeevi Y., Rao L.V., Raghunadh A.* // Synlett. 2016. Vol. 27. N 16. P. 2362. doi 10.1055/s-0035-1562465
 59. *Devi R.V., Garande A.M., Maity D.K., Bhate P.M.* // J. Org. Chem. 2016. Vol. 81. N 4. P. 1689. doi 10.1021/acs.joc.5b02327
 60. Краузе А.А., Бомика З.А., Шестопалов А.М., Родиновская Л.А., Пелчер Ю.Э., Дубур Г.Я., Шаранин Ю.А., Промоненков В.К. // ХГС. 1981. № 3. С. 377; *Krauze A.A., Bomika Z.A., Shestopalov A.M., Rodinovskaya L.A., Pelcher Yu.E., Dubur G.Ya., Sharanin Yu.A., Promonenkov V.K.* // Chem. Heterocycl. Compd. 1981. Vol. 17. N 3. P. 279. doi 10.1007/BF00505994
 61. Шестопалов А.М., Промоненков В.К., Шаранин Ю.А., Родиновская Л.А., Шаранин С.Ю. // ЖОХ. 1984. Т. 20. № 7. С. 1517; *Shestopalov A.M., Promonenkov V.K., Sharanin Yu.A., Rodinovskaya L.A., Sharanin S.Yu.* // J. Org. Chem. USSR. 1984. Vol. 20. N 7. P. 1382.
 62. Шестопалов А.М., Никушин К.Г., Громова А.В., Родиновская Л.А. // Изв. АН. Сер. хим. 2003. № 10. С. 2087; *Shestopalov A.M., Nikishin K.G., Gromova A.V., Rodinovskaya L.A.* // Russ. Chem. Bull. 2003. Vol. 52. N 10. P. 2203. doi 10.1023/B:RUCB.0000011879.89900.1f
 63. *Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J.* // Adv. Drug. Delivery Rev. 1997. Vol. 23. N 1–3. P. 4. doi 10.1016/S0169-409X(96)00423-1
 64. *Lipinski C.A.* // Drug Discov. Today: Technologies. 2004. Vol. 1. N 4. P. 337. doi 10.1016/j.ddtec.2004.11.007
 65. *Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J.* // Adv. Drug. Delivery Rev. 2012. Vol. 64. Suppl. P. 4. doi 10.1016/j.addr.2012.09.019
 66. *Sander T.* OSIRIS Property Explorer. Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Switzerland. <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>
 67. Стрелков В.Д., Дядюченко Л.В., Дмитриева И.Г. Синтез новых гербицидных антидотов для подсолнечника. Краснодар: Просвещение-Юг, 2014. С. 79.
 68. Доценко В.В., Евмещенко Т.Ю., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Крапивин Г.Д., Шарана Д.И., Чаусов Ф.Ф., Стрелков В.Д., Дядюченко Л.В. // ЖОХ. 2018. Т. 88. № 10. С. 1601; *Dotsenko V.V., Evmeshchenko T.Yu., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Krapivin G.D., Sharapa D.I., Chausov F.F., Strelkov V.D., Dyadyuchenko L.V.* // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. N 10. P. 2050. doi 10.1134/S1070363218100043

Reaction of 3-Amino-4,6-diarylthieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamides with Ninhydrin

V. V. Dotsenko^{a,b,*}, V. S. Muraviev^{a,c}, D. Yu. Lukina^a, V. D. Strelkov^a, N. A. Aksenov^b,
I. V. Aksenova^b, G. D. Krapivin^d, and L. V. Dyadyuchenko^c

^a *Kuban State University, Krasnodar, 350040 Russia*

^b *North Caucasus University, Stavropol, 355009 Russia*

^c *All-Russian Research Institute of Biological Plant Protection, Krasnodar, 350039 Russia*

^d *Kuban State Technological University, Krasnodar, 350072 Russia*

*e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

Received February 16, 2020; revised February 16, 2020; accepted February 23, 2020

The reaction of *N*-substituted amides of 3-amino-4,6-diarylthieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylic acids with ninhydrin in the presence of catalytic amounts of sulfuric acid gave 1'-spiro[indene-2,2'-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidine]-1,3,4'(3'*H*)-triones. Structure of a number of key compounds was studied using 2D NMR spectroscopy; the bioavailability parameters of the obtained compounds *in silico* were calculated. In a laboratory experiment, a moderate antidote effect was revealed with respect to the 2,4-D herbicide for one compound.

Keywords: thieno[2,3-*b*]pyridines, Thorpe–Ziegler reaction, ninhydrin, heterocyclization, 2,4-D herbicide antidotes